

Title	不飽和カルボニル化合物への共役付加を基盤とする選択的反応の開発( Abstract_要旨 )
Author(s)	百武, 龍一
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-03-23
URL	<a href="https://doi.org/10.14989/doctor.k19661">https://doi.org/10.14989/doctor.k19661</a>
Right	許諾条件により本文は2017-03-22に公開; 許諾条件により要旨は2016-06-22に公開
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

( 続紙 1 )

京都大学	博士 (薬科学)	氏名	百武 龍一
論文題目	不飽和カルボニル化合物への共役付加を基盤とする選択的反応の開発		
(論文内容の要旨)			
<u>第一章：序論</u>			
<p><math>\alpha</math>, <math>\beta</math>-不飽和カルボニル化合物への炭素求核剤を用いた共役付加反応は、<math>\beta</math>-位で新たに炭素-炭素結合を形成できるため有機合成における基盤的な炭素骨格構築法として知られている。また、共役付加反応において炭素求核剤の代わりに3級アミンやホスフィンといったルイス塩基を求核触媒として用いた場合、生じたエノラートは種々のアルデヒドやイミンと<math>\alpha</math>-位で炭素-炭素結合を形成し、続く触媒の脱離により対応するアリルアルコールやアリルアミンを与える (Baylis-Hillman 反応)。このように共役付加反応は用いる求核剤や反応条件の選択により様々な形式の炭素-炭素結合形成を行える。一方、エノラートの共役付加は可逆過程を有するため、高歪み環構造の合成には不向きである。また、<math>\alpha</math>, <math>\beta</math>, <math>\gamma</math>, <math>\delta</math>-不飽和カルボニル化合物への位置選択的共役付加も未解決課題である。このような背景のもと、申請者は分子内共役付加反応による<math>\beta</math>-ラクタムの不斉合成、並びに<math>\alpha</math>, <math>\beta</math>, <math>\gamma</math>, <math>\delta</math>-不飽和環状ケトンを用いた位置選択的 aza-Morita-Baylis-Hillman 反応の開発研究を行った。</p>			
<u>第二章：競合する<math>\beta</math>-脱離反応を抑制した不斉記憶型分子内共役付加反応による多置換<math>\beta</math>-ラクタムの不斉合成</u>			
<p>当研究室では、フェニルアラニン誘導体を用いた不斉記憶型分子内共役付加反応による<math>\beta</math>-ラクタムの不斉合成法を報告している (T. Kawabata et al. Chem. Eur. J. 2012, 18, 15330-15336.)。本反応は <math>\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{EtOH}</math> 系を用いる事がポイントである。即ち、弱塩基<math>\text{Cs}_2\text{CO}_3</math> (共役酸の <math>\text{pK}_a \sim 10</math>) を用いることでフェニルアラニン誘導体 (エステル<math>\alpha</math>-位の <math>\text{pK}_a \sim 23</math>) から極低濃度の C-N 軸性不斉エノラートが生成するため、分子間反応に由来する副反応が抑制され分子内反応のみが選択的に進行し、環化体のエノラートが生成する。環化体のエノラートは高度に歪んだ4員環骨格を有し、その不安定性のため容易に C-N 軸斉不斉エノラートへの逆反応が進行すると考えられるが、環化体のエノラートは少量でも生成すると溶媒のEtOHから迅速なプロトン化を受けるため、<math>\beta</math>-ラクタムを高収率・高エナンチオ選択的に与えた。このように、本法はエノラート中間体を経る反応にも関わらずプロトン源で反応が促進される点が興味深い。また、C-N 軸斉不斉エノラートは C-N 軸の回転によりラセミ化が進行するため、その速度よりも速く分子内環化する事で生成物に不斉が誘導される。このように、本反応では分子間反応、逆共役付加反応、エノラートのラセミ化の 3 つの副反応が競合する中、巧みに制御され目的の分子内環化が優先して進行しキラル<math>\beta</math>-ラクタムを与える。今回申請者は、<math>\beta</math>-位に脱離しうる置</p>			

換基を有するアミノ酸誘導体（セリン、システイン、トレオニン）を出発物として用い、さらに競合する副反応である  $\beta$ -脱離反応を抑制した不斉記憶型  $\beta$ -ラクタム合成に取り組んだ。その結果、マイケル受容体として  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ジエステル構造を有する基質を用いることで分子内環化速度を向上させ、さらに分子内共役付加により生成する高度に歪んだ環化体のエノラートを  $pK_a 10$  程度のプロトン源により迅速にプロトン化する事で  $\beta$ -脱離を含む4つの予想される副反応を克服し、所望の  $\beta$ -ラクタムを最高で 98% 収率、96% ee で得た。

### 第三章：不斉炭素に隣接した C-N 軸性不斉エノラートを経由する $\beta$ -ラクタム形成の立体化学

上記の不斉記憶型反応で構築される 4 置換炭素の立体化学は、エノラートの C-N 軸不斉の絶対配置により決定される。そこで、エノラート反応点に不斉炭素が隣接する場合、新たに構築される4置換炭素の立体化学が側鎖の中心不斉と C-N 軸不斉どちらの影響が主に働いて決定されるかに興味を持ち、実験的に確かめた。即ち、アミノ酸  $\alpha$ -位の不斉は同じ S で側鎖中心不斉は逆の関係にある2つのジアステレオマーである L-トレオニン誘導体、L-allo-トレオニン誘導体を用いて  $\beta$ -ラクタム合成を行い、生成物の 4 置換炭素の絶対配置を比較した。その結果、それぞれの反応で得られた主生成物の 4 置換炭素の絶対配置は同じであった。即ち、側鎖の中心不斉は逆の関係にある出発物を用いたにも関わらず、それぞれの反応で得られる主生成物の 4 置換炭素の絶対配置は同じであったことから、本反応は側鎖の不斉中心の影響を凌駕してエノラートの C-N 軸不斉の影響が主に働き立体化学が決定された事が分かった。

### 第四章： $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , $\delta$ -不飽和環状ケトンを用いた位置選択的 aza-Morita-Baylis-Hillman 反応の開発

aza-MBH 反応は  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物がカルボニル  $\alpha$ -位でイミンと炭素-炭素結合を形成し、対応するアリルアミンを与える有用な炭素骨格構築反応である。さらなる多官能基性化合物を得る目的で  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -不飽和カルボニル化合物を用いた報告例もあるが、 $\gamma$ -位で炭素-炭素結合を形成しアリルアミンを与える報告例は皆無である。選択的  $\gamma$ -付加体の生成には、 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -不飽和カルボニル化合物に対する求核触媒の  $\delta$ -位への選択的共役付加、及び生じたジエノラートの  $\gamma$ -位での選択的結合形成が必要となる。そこで申請者は、 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -不飽和ケトンへの  $\alpha$ -位及び  $\gamma$ -位選択的な結合形成に基づく位置選択的 aza-MBH 反応開発に取り組んだ。3-vinylcyclopent-2-en-1-one と N-(tolylsulfonyl)aldimine を用い、種々の求核触媒存在下反応を行ったところ、DABCO 存在下では  $\alpha$ -付加体が、DMAP 存在下では  $\gamma$ -付加体が優先的に得られた。このように、触媒制御による位置選択的 aza-MBH 反応の開発に成功した。さらに本法の官能基寛容性の検証を目的に芳香環電子状態の異なる種々の芳香族 N-(p-tolylsulfonyl)aldimine を用い、選択性に及ぼす影響を調べた。その結果、イミンの電子状態に依らず 87%-100% の高い位置選択性で  $\alpha$ -付加体と  $\gamma$ -付加体をつくり分ける事に成功した。

(論文審査の結果の要旨)

$\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物への炭素求核剤を用いた共役付加反応は有機合成における基盤的な炭素骨格構築法として有用である。本研究では、動的な不斉エノラートの分子内共役付加反応による $\beta$ -ラクタムの不斉合成、並びに $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和環状ケトンを用いた、触媒制御による位置選択的 *aza-Morita-Baylis-Hillman* 反応の開発を行った。

第二章：競合する $\beta$ -脱離反応を抑制した不斉記憶型分子内共役付加反応による多置換 $\beta$ -ラクタムの不斉合成

$\beta$ 位に脱離基 (OR基、SR基) を有するエステル類から生成するエノラートは $\beta$ -脱離による分解を起こすため、直接的な利用は困難である。本研究では $\beta$ -位に脱離しうる置換基を有するアミノ酸誘導体 (セリン、システイン、トレオニン) を出発物とし、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{CN}/(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$  系で処理することにより、OR基やSR基の脱離を起こすことなく、分子内共役付加により、 $\beta$ -ラクタム類を最高 98% 収率、96% ee で得た。本反応では、弱塩基  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (共役酸の  $\text{pK}_a \sim 10$ ) を用いることでエステル誘導体 (エステル $\alpha$ 位の $\text{pK}_a \sim 23$ ) から極低濃度のC-N 軸性不斉エノラートを生成するため、分子間反応に由来する副反応が抑制され、分子内共役付加による $\beta$ -ラクタムエノラートが生成する。このエノラートは高度に歪んだ4員環骨格を有しその不安定性のため、C-N 軸性不斉エノラートへの逆反応が進行する可能性が考えられるが、生成した $\beta$ -ラクタムエノラートは系中に存在する $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ から迅速なプロトン化を受け、最終的に $\beta$ -ラクタムを高収率・高エナンチオ選択的に与える。本反応では、軸性不斉エノラート生成後、 $\beta$ -脱離によるエノラートの分解や、軸性不斉エノラートの C-N軸回転によるラセミ化が競合する。この問題点は、 $\alpha,\beta$ -不飽和ジエステル構造を有する強力なMichael受容体を用いることで、軸性不斉エノラートからの環化速度を向上させ、さらに生成する高度に歪んだ  $\beta$ -ラクタムエノラートを系中に存在するプロトン源  $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ で迅速にプロトン化する事で克服している。本法はエノラート中間体を経る反応であるにもかかわらず、プロトン源で反応が促進される点でも興味深い。

第三章：不斉炭素に隣接した C-N 軸性不斉エノラートを経由する $\beta$ -ラクタム形成の立体化学

不斉記憶型反応で構築される4置換炭素の立体化学は、中間体エノラートの C-N 軸性不斉の絶対配置により決定される。本研究では、隣接した不斉炭素を持つC-N 軸性不斉エノラートの分子内共役付加によって、新たに構築される4置換炭素の立体化学について調べた。即ち、アミノ酸の $\alpha$ 位炭素は同じ *S* 配置で、隣接する中心不斉がそれぞれ *R* および *S* である L-トレオニン誘導体、L-*allo*-トレオニン誘導体を用いて $\beta$ -ラクタム合成を行った結果、それぞれの反応で得られた主生成物の4置換炭素の絶対配置は同じであった。即ち、本反応では隣接した不斉炭素の影響を凌駕して、エノラート

の C-N 軸性不斉により反応の立体化学経路が決定される事が分かった。

#### 第四章： $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和環状ケトンを用いた位置選択的 aza-Morita-Baylis-Hillman 反応の開発

aza-MBH 反応は $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物がカルボニル $\alpha$ -位でイミンと炭素-炭素結合を形成し、対応するアリルアミンを与える有用な炭素骨格構築反応である。さらに多官能基性の化合物を得る目的で $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物を用いた報告例もあるものの、 $\gamma$ -位で炭素-炭素結合を起こす例は皆無である。本研究では、 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和ケトンへの $\alpha$ -位及び $\gamma$ -位選択的な結合形成に基づく位置選択的 aza-MBH 反応開発に取り組んだ。3-vinylcyclopent-2-en-1-one と *N*-(tolylsulfonyl)aldimine を使い、種々の求核触媒存在下反応を行ったところ、DABCO 存在下では $\alpha$ -付加体のみが、DMAP 存在下では $\gamma$ -付加体が優先的に得られた。さらに芳香環電子状態の異なる種々の芳香族 *N*-(*p*-tolylsulfonyl)aldimine を使い、選択性に及ぼす影響を調べた。その結果、イミン芳香環の電子状態に依らず 87%-100% の高い位置選択性で触媒制御による $\alpha$ -付加体と $\gamma$ -付加体をつくり分けに成功した。

以上のように本研究では、独自性の高い不斉合成法や位置選択的合成法の開発を行っており、本論文は有機合成化学に関する重要な知見を提供するものである。

よって本論文は博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。  
さらに、平成28年2月26日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日：2016 年 6 月 22 日以降